Untersuchungen

über die

Wirksamkeit von Pilokarpin und Atropin bei Applikation auf die äussere Haut in Salbenform und wässerigen Lösungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

k. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Fehrs,
cand. med. aus Wetzlar.

München 1898.
Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Lossen.

Untersuchungen

über die

Wirksamkeit von Pilokarpin und Atropin bei Applikation auf die äussere Haut in Salbenform und wässerigen Lösungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

k. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Fehrs,
cand. med. aus Wetzlar.

München 1898.
Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Lossen

Referent: **Herr Professor Dr. H. Tappeiner.**

Seinen lieben Eltern

in

Dankbarkeit gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553806_0125

Die Frage nach der Resorptionsfähigkeit der Haut, die für den Physiologen interessant, für den die praktische Heilkunde handhabenden Arzt aber von allerhöchster Bedeutung ist, hat erklärlicher Weise von jeher einen Hauptgegenstand naturwissenschaftlicher Untersuchungen gebildet. Lassar, Köbner, Guttmann, Katschkowsky, Liebreich, Peters, Paschkis, Obermayer, Röhrig, Fleischer, Guinard, v. Bouret, Javein, Winternitz und Du Mesnil verdanken wir viel gerade auf diesem Gebiete. Und doch ist dasselbe heute noch nicht vollkommen aufgeklärt. Die letzten Arbeiten, die in Deutschland über die Resorptionsfrage veröffentlicht worden sind, stammen von Winternitz[1]) und Du Mesnil[2]). Wenn diese auch in der Art der physiologischen Erklärung ihrer Befunde von einander abweichen, so stimmen doch ihre Ergebnisse im wesentlichen überein, und man hat sich in Deutschland daran gewöhnt, die Resorptionsverhältnisse der Haut nach diesen beiden Forschern zu beurteilen. Auffallend sind den Resultaten von Winternitz und Du Mesnil gegenüber die Beobachtungen und Untersuchungen einiger französischer Aerzte aus

[1]) S. Winternitz, Zur Lehre von der Hauutresorption. Archiv f. experiment. Path. 1891. Bd. 28.

[2]) S. Du Mesnil, Ueb. das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 50, 51, 52.

neuester Zeit; ich denke dabei an die Veröffentlichungen, welche H. Mollière[1]) im Jahre 1895 machte und die Untersuchungen P. Aubert's[2]), auf denen Mollière's Beobachtungen beruhen.

Humbert Mollière teilt uns die überaus günstigen Erfolge mit, welche er mit der perkutanen Anwendung von Pilokarpin in Salbenform bei der Behandlung von Nephritiden seit Jahren beobachtet haben will.

Eine experimentelle Nachprüfung dürfte hier wohl am Platze sein, da Mollière's Beobachtungen mit den Versuchen von Winternitz und Du Mesnil nicht in Einklang zu bringen sind, zutreffenden Falles aber uns durch sie ein Ersatz der mit mannigfachen Schädlichkeiten und Gefahren verknüpften subkutanen oder stomachalen Einverleibung von Pilokarpin durch eine mildere, stets unschädliche und gefahrlose Applikationsform, wie es die perkutane ist, geboten wäre und wohl überall mit Freuden begrüsst werden würde.

Ich machte es mir deshalb auf den Vorschlag Herrn Prof. Tappeiner's zur Aufgabe, die Stichhaltigkeit der Veröffentlichungen Mollière's zu prüfen und habe im folgenden die Ergebnisse meiner Untersuchung niedergelegt.

Bevor ich auf sie selbst eingehe, wird es zweckmässig sein, auf die Experimente von Winternitz und Du Mesnil einen Blick zu werfen und in Kürze ihre Schlussfolgerungen zusammen zu fassen.

---

[1]) Nouvelles recherches sur les applications externes de pilocarpine dans le traitement des néphrites, par M. Humbert Mollière. Lyon Médical. 1895. Nr. 15, 16.

[2]) De l'absorption cutanée des substances dissoutes dans l'eau, par M. Aubert. Lyon Médical 1883. Nr. 49.

Nach Winternitz (Versuche an Kaninchen und Menschen) finden wässerige Lösungen von Salzen nur nach vorhergehender Anwendung von Chloroform, Aether, Alkohol — wegen ihrer fettlösenden Wirkung — Eingang in die Haut verhältnismässig rasch an der Kaninchenhaut, langsam an der Haut des Menschen.

Der Unterschied in der Schnelligkeit der Absorption hat seinen Grund in der Verschiedenheit der Integumente. Die Kaninchenhaut, die mit einer dünnsten Hornschicht und mit graden weiten Haartaschen, wie sie den oft in Büscheln austretenden Haaren entsprechen, versehen ist, steht der Menschenhaut mit dickem, stellenweise mächtigem Hornlager und demnach erst in grösserer Tiefe resorptionsfähigen Einstülpungen entgegen; letztere sind überdies vielfach gewunden (Schweissdrüsen) und enger als beim Kaninchen.

Winternitz denkt sich das Eindringen von Lösungen durch die intakte Haut unter zwei Bedingungen möglich und zwar

1) wenn sie die Hornschicht zu benetzen im Stande sind, — Quellung der Hornschicht und Diffusion wären die weiteren Vorgänge —, was eine Lösung des auflagernden Fettes voraussetzt;

oder 2) wenn sie in die Capillarräume der Hauteinstülpungen, deren Epithel besser resorbiert als das der Hornschicht, einzudringen vermögen.

Da die Capillaren mit Luft erfüllt sind, so ist eine Verdrängung derselben notwendig. Ein Zusatz oder eine vorherige Applikation von fettlösenden und leicht flüchtigen Stoffen, wie Chloroform, Aether, Alkohol, die durch Diffusion die Stelle der Luft einnehmen, erfüllt diese Bedingung.

Beschränkend fügt Winternitz noch hinzu, die Aufnahme von Stoffen aus den betreffenden Lösungen finde nur sehr langsam, in geringen Mengen und nach langer Applikationszeit statt.

Noch ungünstiger erscheinen ihm die Bedingungen für die Aufnahme indifferenter Stoffe aus öligen Lösungen und Salben oder letzterer Vehikel selbst, da diese zwar die Hautoberfläche besser als wässerige Flüssigkeiten benetzten, aber weder jemals Quellung der obersten Hautschichten bedingen, noch als zumeist schwerfliessende Mittel ohne nachdrücklichste mechanische Hülfe in die Hautporen eindringen könnten.

Während Winternitz also in der Fähigkeit die Hornhaut zu benetzen, die Möglichkeit der Resorption durch die normale Haut sieht und als Hauptweg für die Resorption die kapillaren Poren (Drüsen etc.) anspricht, vertritt Du Mesnil auf Grund seiner Experimente die Ansicht, ein Eindringen von Gasen, Dünsten, Flüssigkeiten, Salben sei nur bei Läsion (chemisch oder mechanisch) der Hornschicht denkbar; der Weg durch die kapillaren Poren, d. h. durch die Schweissdrüsen oder Talgdrüsenfollikel, — wenn man vom mechanischen Einpressen absähe —, sei ausgeschlossen.

Du Mesnil konnte nämlich bei seinen Versuchen, wenn nicht vorher eine Läsion der Haut bestand oder mechanisch beim Applikationsakt hervorgerufen wurde, Resorption nur konstatieren bei Substanzen, welche eine Kontinuitätstrennung der Hornschicht herbeiführten oder auf diese eine gewisse spezifische Wirkung ausübten, die nach Unna keratolytische genannt wird.

Solche Stoffe wie z. B. Karbolsäure, Salicylsäure, Salol werden, so fand Du Mesnil, von der vorher

intakten Haut — ganz einerlei, in welcher Form sie appliciert werden — schon nach kurzer Zeit schnell und ausgiebig resorbiert.

Indifferente Medikamente dagegen werden, auch wenn z. B. durch Einreiben die Hornschicht verletzt ist, doch erst nach längerer Applikationszeit und nur in so geringer Menge resorbiert, dass zu ihrem Nachweis die feinsten chemischen Reaktionen nötig sind.

Trotz der durch seine Experimente erwiesenen nur äusserst geringfügigen Resorption stellt er aber doch nicht die klinische Erfahrung von der resorptiven Wirkung gewisser eingeriebenen Medikamente, wie z. B. Jodkali und Quecksilber, in Abrede, was aus folgenden Sätzen hervorgeht:

„Die methodischen Einreibungen mit Jodkalisalben haben aber trotzdem Nutzen; vielleicht ist es gerade die minimale, jedoch stetige Resorption von Jod, die bei den Friktionen den Vorteil schafft, indem auf diese Weise eine Reizung der entzündeten Gewebe durch Jod vermieden wird und nur die resorbierende zur Geltung kommt.

Von dem praktischen Standpunkte aus ist also daran festzuhalten, dass durch energische, oft wiederholte Einreibungen, Medikamente aus Salben zur Resorption kommen, auch wenn keine die Haut direkt schädigenden Substanzen in denselben enthalten sind; man wird daher, wo es darauf ankommt eine sehr allmähliche Resorption von Arzneisubstanzen zu bewerkstelligen, sich mit Vorteil der Injunktionen bedienen können.“ (Deutsches Archiv für klinische Medizin, Band 52, 1894.)

Darin stimmen also Winternitz und Du Mesnil

überein, dass eine Resorption von Substanzen, die auf chemische Weise die Hornschicht zu verändern vermögen oder jene spezifische, keratolytische Eigenschaft besitzen, unter allen Umständen stattfindet, dass hingegen Stoffe, denen eine solche Wirkung auf die Hornschicht mangelt, nur resorbiert werden, wenn auf mechanische Weise (durch Einreiben) die Kontinuität der Hornschicht zerstört wird und zwar auch dann in so geringen Mengen, dass ein Nachweis nur mit den feinsten chemischen Reaktionen gelingt.

Betrachten wir nun die Mitteilungen Mollières.

Dieser leitete im Anschluss an die perkutane Polikarpinanwendung seines Bruders David Mollière, der sich ihrer bei akuten und subakuten Gelenk- und Knochenaffektionen zur Erzeugung von lokalem Schweisse bediente, bei Nephritikern folgendes Verfahren ein:

„Le traitement consiste dans des frictions appliqueés sur tout le tronc avec une pommade ainsi composée: Vaseline blanche, 100 gr.; nitrate de Pilocarpine, de 5 à 10 centigr. au plus, car à une dose plus élevée, la pilocarpine donne lieu à des éruptions cutanées fort désagréables, qui peuvent nécessiter l'interruption du traitement. Puis la région est recouverte d'une couche épaisse de coton cardé et d'une feuille de toile cirée: le tout est maintenu par des bandes.

Au début de mes recherches, je faisais enlever cet appareil au bout d'une heure ou deux. Depuis quelques années je le laisse en permanence, á moins que le malade ne soit trop mouillé par la transpiration. Dans ce cas on le retire de sa carapace jusqu'à un

nouvel enveloppement.“ (Lyon Médical, Jahrgang 27, Heft 15.)

Auf Grund von Beobachtungen an mehr als 50 Patienten, welche er dieser Behandlungsweise unterwarf, hat Mollière oft schon nach 2—3 Tagen, meist allerdings erst nach 10—14 Tagen ein Schwinden der Krankeitssymptome beobachtet, nachdem schon bei den ersten Einwicklungen Besserung der Dyspnoischen Erscheinungen und trotz der ausserordentlich geringen Mengen des angewandten Pilokarpins sich ein häufig so starker Schweissausbruch bemerkbar gemacht hatte, dass die bedeckenden Wattehüllen vollständig durchnässt wurden. Im Gegensatz zu der Verminderung der Diurese bei subkutaner oder stomachaler Anwendung des Pilokarpins oder bei starkem natürlichem Schweisse sah er, mochte daneben Milchdiät beobachtet werden oder nicht, bei der Anwendung in Salbenform eine dem Schweissausbruch parallel gehende Steigerung der Diurese eintreten, was ihm als „le phénomène salutaire par excellence“ erschien.

Mit dem Schwinden der Oedeme geht nach seinen Beobachtungen auch noch eine stetige Abnahme des Eiweissgehaltes einher.

Bei akuten Nephritiden tritt unter dem Einfluss seiner Behandlung radikale Heilung, bei chronischen Erkrankungen indessen natürlich nur ein Stillstehen der Entzündungserscheinungen ein.

Die einzige Kontraindikation sieht Mollière in der Urämie, da man nicht mehr Zeit habe, die zwar milde aber auch langsame Wirkungsart des eingeriebenen Pilokarpins abzuwarten, und also zu energischer wirkenden Mitteln greifen müsse.

So wäre uns also in dem als Salbe applicierten Pilokarpin ein vorzügliches Diaphoretikum und Diuretikum geboten: ein ausgezeichnetes Diaphoretikum, denn es entbehrte der unangenehmen Nebenwirkungen und Schädlichkeiten des Pilokarpins bei der gewöhnlichen Applikationsweise, wie sie der starke Speichelfluss und die zumal bei älteren Leuten häufig zu beobachtenden Kollapserscheinungen sind; ein mildes, indirektes Diuretikum, denn es wird nicht resorbiert, weshalb Reizerscheinungen, die sich im Magendarmkanal oder in den Nieren zeigen könnten, vermieden werden, und ausserdem wird durch den gleichzeitigen Schweissausbruch das Auftreten einer allzu starken Diurese, die vielleicht auch Reizerscheinungen in der Niere bedingen könnte, hintangehalten.

Zur Prüfung der Wirkungen, die Mollière bei seinen Einreibungen beobachtet haben will und die jedenfalls ein Vordringen der eingeriebenen Substanz in nicht unbeträchtlicher Menge bis zu den Nervenendorganen voraussetzen, stellte ich eine Reihe von Versuchen an, die ich folgendermassen gestaltete.

Den Versuchspersonen rieb ich auf der Brust als der, abgesehen von Handteller, Fusssohle und Stirn, an Schweissdrüsen reichsten Stelle auf einer etwa 250 qcm grossen Fläche der einen Seite Pilokarpin resp. Atropin in Salbenform und in verschiedener Konzentration ein, während ich auf einer gleich grossen Fläche der anderen Brustseite eine gleiche Menge des puren Salbenkonstituens einrieb. Letzteres sollte mir gewissermassen als Kontrolle dienen zur Vermeidung etwaiger Fehler, die dadurch entstehen konnten, dass durch den Akt des Einreibens allein schon ein derartiger Reiz ge-

setzt wurde, dass die Drüsen zu stärkerer Sekretion angeregt würden.

Als Salbenkonstituens verwandte ich anfangs Vaselin, später Vasogen, von dem ja durch neuerliche Experimente erwiesen ist, dass es von allen Salbenkonstituentien am leichtesten und schnellsten in die Haut einzudringen vermag.

Was die Menge der 10—30 Minuten lang energisch eingeriebenen Salben anbetrifft, so verbrauchte ich durchschnittlich auf jeder Brustseite 4 gr.

Die nachstehende Tabelle gibt eine übersichtliche Darstellung der Versuche:

Tabelle.

Laufende Nr.	Versuchsperson	Appliciertes Medikament und Konstituens in gr. rechte Brustseite	linke Brustseite	Dauer der Einreibung in Minuten	Zeit der Einwirkung in Stunden	Resultat (Grad des Schweissausbruchs) rechts	links
1	I.	Piloc. hydrochl. 0,0075, Vaselin 10,0.	Vaselin.	15	1½	Schwach.	Schwach.
2		Piloc. hydr. 0,011, Vaselin 10,0.	Vaselin.	15	2	Schwach.	Schwach.
3	II.	Piloc. nitr. 0,01, Vaselin 10,0.	Vaselin.	20	2	Schwach.	Schwach.
4		Piloc. nitr. 0,01, Vasogen 10,0.	Vasogen.	25	2	Mittelstark, aber anscheinend stärker als links.	Mittelstark.
5	III.	Wie bei 4.		20	2	Stärker als links.	Mittelstark.
6		Piloc. nitr. 0,01, Vasogen 10,0, (am ganzen Oberkörper an 14 aufeinanderfolgenden Tagen).		20	12	Morgens Haut trocken, Watte wenig durchfeuchtet.	
7		Wie bei 4.		20	3	Mittelstark.	Mittelstark.
8		Wie bei 4.		30	2	Mittelstark, aber anscheinend stärker als links.	Mittelstark.

9	IV.	Wie bei 4.		20	2	Mässig stark.	Mässig stark.
10		Wie bei 4.		30	2	Mässig stark.	Mässig stark.
11	V.	Wie bei 4.		20	$4^1/_2$	Kaum bemerkbar.	
12		Piloc. 0,02, Vasogen 10,0, Ol. Tereb. 1,0.	Vasogen 10,0, Ol. Tereb. 1,0.	20	2	Mässig.	Mässig.
13		Wie bei 12.		20	2	Schwach.	Schwach.
14		Piloc. 0,03, Ol. Tereb. 1,0, Vasogen 10,0.	Wie bei 12.	20	2	Schwach.	Schwach.
15	VI.	Piloc. 0,03, Ol. Tereb. 0,5, Vasogen 5,0.	Vasogen 5,0, Ol. Tereb. 0,5.	20	2	Schwach.	Schwach.
16		Wie im vorigen Versuche.					
17	II.	Piloc. 0,03, Ol. Tereb. 1,0, Vasogen 10,0.	Vasogen 10,0, Ol. Tereb. 1,0.	20	2	Schwach.	Schwach.
18		Piloc. 0,03, Ol. Tereb. 1,0, Vasogen 10,0.	Oben: Atropin 0,002, Ol. Tereb. 0,5, Vasogen 5,0, unten: Vasogen 10,0, Ol. Tereb. 1,0.	30	$2^1/_2$	Stark.	Stark. Stark.

Laufende Nr.	Versuchsperson	Appliciertes Medikament und Konstituens in gr. rechte Brustseite	linke Brustseite	Dauer der Einreibung in Minuten	Zeit der Einwirkung in Stunden	Resultat (Grad des Schweissausbruchs) rechts	links
19		Piloc. 0,03, Ol. Tereb. 1,0, Vasogen 10,0.	Atrop. 0,02, Ol. Tereb. 0,5, Vasogen 5,0.	30	2	Mittelmässig.	Mittelmässig.
20		Piloc. 0,03, Ol. Tereb. 0,5, Vasogen 5,0.	Oben: Keine Salbe, unten: Vasogen 5,0, Ol. Tereb. 0,5.	30	$2^1/_4$	Mittelmässig.	Sehr schwach. Mittelmässig.
21		Wie bei 20, Zusatz von Acidum salicyl.	Oben: Piloc. 0,03, Ol. Tereb. 0,5, Vasogen 5,0, unten: Vasogen.	30	$1^1/_2$	Mittelmässig.	Mittelmässig. Mittelmässig.
22	VII.	Piloc. 0,05, Acid. salicil. 1,0, Ol. Tereb. 1,0, Vasogen 10,0.	Vasogen.	15	2	Mittelmässig.	Mittelmässig.
23		Wie im vorigen Versuche				Kaum bemerkbar.	
24	VIII.		Oben: Atrop. 0,05, Vasogen 1,0, unten: Vasogen.	10		Auf eine 10 Minuten nach der Einreibung gemachte subkutane Injektion von Piloc. (0,01) trat auf der Brust überall gleichmässiger Schweiss auf.	

In den ersten drei Versuchen verwandte ich eine genau nach den Angaben Mollières angefertigte Salbe; doch entsprachen die Erscheinungen keineswegs seinen Schilderungen. Als ich dann in den beiden folgenden Versuchen (4, 5) als Konstituens Vasogen benutzte, schienen sich nun überraschender Weise die Schilderungen Mollières zu bestätigen. Wenn auch von einer „transpiration très abondante" nicht die Rede sein konnte, so glaubte ich doch einen wesentlich stärkeren Schweissausbruch auf der mit Pilokarpin behandelten Brustseite zu bemerken. Den exakten Nachweis, ob ein Unterschied in der Stärke der Schweisssekretion auf den beiden Brusthälften wirklich vorhanden sei, suchte ich durch Wägung der auf beiden Seiten aufgelegten Wattelager zu erbringen, die zahlenmässig darüber Aufschluss geben sollte, welches von beiden mehr Wasser aufgesaugt hatte. Die Unterschiede waren jedoch so gering, dass sie sich auf der Wage — eine sehr empfindliche stand mir nicht zur Verfügung — nicht nachweisen liessen. Bei den Versuchspersonen IV—VIII war niemals ein Unterschied in der Stärke der Transpiration zu konstatieren, obwohl ich das Medikament in grösseren Dosen auftrug und verschiedene die Resorption begünstigende Mittel wie Oleum terebinthinae und Acidum salicylicum der Salbe zusetzte.

Aus allen diesen Versuchen geht unzweifelhaft hervor, dass Mollière's Mitteilungen über den starken Schweissausbruch infolge der Einreibung von Pilokarpinsalben auf Täuschungen beruhen, die vielleicht darin ihren Grund haben, dass er Kontrollversuche mit Einreibungen von Salben ohne Medikamente

nicht angestellt hat. Denn auch Einreibungen mit einfachen Vaselinsalben müssen ja Watteeinwicklungen allein (mit denen Mollière Kontrollversuche gemacht zu haben scheint) gegenüber infolge des durch die Reibung verursachten Hautreizes eine erhöhte Schweisssekretion zur Folge haben.

Unsere Untersuchungen bestätigen also, dass Pilokarpin bei Einreibung auf die äussere Haut nicht bis an die Endorgane der Sekretionsnerven vordringt oder doch nur in so geringen Mengen, dass sie zur Erzeugung einer unmittelbar wahrnehmbaren Schweissabsonderung nicht ausreichen.

Dies berechtigt uns aber noch nicht, die übrigen Mitteilungen Molliéres als unrichtig zu bezeichnen. Denn wenn auch eine Verstärkung der Schweisssekretion nicht unmittelbar wahrgenommen wird, so kann sie doch thatsächlich vorhanden sein und bei dem lange Zeit fortgesetzten Verfahren zu den von Mollière beschriebenen Erfolgen führen. Auch Du Mesnil und Winternitz halten ja, gestützt auf ihre Tierversuche mit Strychnin etc., wodurch bereits bei den kleinsten Dosen die charakteristischen Symptome hervorgerufen wurden, daran fest, dass bei mechanischer Läsion der Haut durch Einreiben der betreffende Stoff, wenn auch in sehr geringer Menge, aufgenommen wird.

Empirisch ist ferner durch eine ganze Reihe therapeutischer Massnahmen (z. B. die sog. Schmierkur) eine Resorption kleinster Mengen der eingeriebenen Substanzen nachgewiesen.

Zur experimentellen Bestätigung dieser auf dem Wege der Empirie bereits auch für die menschliche Epidermis erwiesenen Thatsache glaubte ich im Atro-

pin ein Mittel zu haben. Da es bei den gewöhnlichen Applikationsmethoden seine Wirkung schon in ausserordentlich geringen Dosen, bei der zwanzigfach geringeren Konzentration als Pilokarpin, entfaltet, war es nicht ausgeschlossen, dass die geringen Mengen, die bei der perkutanen Anwendung zur Resorption gelangten, eine deutlich wahrnehmbare Reaktion des Organismus veranlassen konnten.

Analog den bisherigen Versuchen wandte ich nun Atropinsalben in ziemlich hoher Konzentration an. In den Versuchen 19, 20 konnte ich ein Aufhören oder eine Verminderung der Schweissekretion an der betreffenden Stelle, verglichen mit Hautpartieen, die mit einer einfachen Vaselinsalbe ohne Atropin behandelt waren, nicht konstatieren. Zu dem gleichen Ergebnis führte auch der Versuch 25. Nachdem nämlich der Versuchsperson 10 Minuten lang ein Gramm einer Vaselinsalbe, die 0,005 gr Atropin enthielt, auf eine ca. 25 qcm grosse Partie der einen Brustseite und zur Kontrolle auf die andere Brustseite 1 gr einer einfachen Vaselinsalbe 10 Minuten energisch eingerieben war, machte ich eine subkutane Injektion einer 2%igen wässerigen Pilokarpinlösung. Die Wirkung derselben zeigte sich durch das äusserlich applicierte Atropin in keiner Weise beeinflusst; neben den übrigen Pilokarpinsymptomen trat Schweisssekretion (die allerdings überhaupt eine mässige war) am ganzen Körper gleichmässig und zwar an der mit Atropinsalbe behandelten Partie ebenso stark wie an der mit der einfachen Vaselinsalbe behandelten Stelle auf.

Es haben somit diese Versuche zu keinen anderen Resultaten geführt wie die Pilokarpineinreibungen;

auch aus ihnen geht hervor, dass die betreffende Substanz entweder gar nicht oder nur in äusserst geringen Mengen bei energischer mechanischer Einpressung in die Haut einzudringen vermag.

Aber doch haben uns die letzten Versuche, die mit einem so überaus feinen Reagens, wie es das Atropin ist, ausgeführt sind, etwas gefördert; denn sie lehren uns, dass es doch ganz ausserordentlich geringe Mengen der in Salbenform applizierten Substanz sein müssen, denen es gelingt auch nur bis zu den Sekretions-Nervenendigungen in den Schweissdrüssen vorzudringen.

Die Atropinversuche geben uns die Berechtigung, in die angeblich so günstigen Heilerfolge Mollières Zweifel zu setzen.

Bei akuten Fällen sah Mollière ja und zwar nach relativ kurzer Zeit seine besten Erfolge. Wie soll man sich aber dieselben bei einer nur kurze Zeit andauernden perkutanen Pilokarpinbehandlung, wobei also von einer noch etwa in Betracht zu ziehenden kumulierenden Wirkung keine Rede sein kann, nach den Resultaten unserer Versuche erklären!?

Was übrigens die Vermehrung der Diurese und die übrigen von Mollière angegebenen Folgeerscheinungen seiner Pilokarpineinreibungen anbetrifft, so hatte ich freilich nur an einem Patienten Gelegenheit, in dieser Hinsicht Beobachtungen zu machen, welche ich deswegen nicht als ausschlaggebend und beweiskräftig ansehen darf.

Diesem Patienten (III), der an chronischer parenchymatöser Nephritis mit starken Oedemen litt, machte ich jeden Abend am Oberkörper 20 Minuten lang Ein-

reibungen von ca. 4 gr. einer Pilokarpinsalbe (0,01 auf 10) mit nachfolgenden Watteeinwickelungen, die ich bis zum nächsten Morgen liegen liess. Am Morgen zeigte sich die Haut stets trocken und auch die Watte nicht erheblich durchfeuchtet, obgleich eine mit Binden fixierte Guttaperchahülle jede Verdunstung ausschloss. In den vierzehn Tagen, während welcher ich diese Behandlungsweise fortsetzte, ward die Wildunger Wasserkur wie vorher weitergebraucht; ebenso blieb auch die Diät dieselbe und auch in der sonstigen Behandlung traten keinerlei Aenderungen ein. Trotzdem nahm die Harnmenge, den Beobachtungen Mollières widersprechend, bis zum 7. Tage stetig ab (von 950 ccm auf 360 ccm), am 8. Tage stieg sie auf 800 ccm., um dann wieder langsam abzusinken; das spezifische Gewicht liess keine Aenderungen wahrnehmen; ebenso blieben Atem- und Pulsfrequenz gleich; der Eiweissgehalt sank allerdings von 9‰ auf 2‰.

Obgleich dieser eine Fall mich noch nicht nötigt, die hierhergehörigen Beobachtungen Mollières als hinfällig anzusehen, so scheinen letztere mir doch ebenso wie die Erklärungen der physiologischen Wirkungen seiner Pilokarpineinreibungen, welche Mollière am Schlusse seiner Abhandlung gibt, aus anderen Gründen nicht einwandsfrei und überzeugend.

Nach Mollière's Ausführungen ist von einer Resorption, d. h. einer Aufnahme in die Cirkulationsbahnen des Körpers, bei seinen Einreibungen keine Rede. Die eingeriebene Substanz dringe nur bis zu den Sekretionsnerven der Drüsen vor. Den Beweis dafür, dass eine Resorption nicht eintritt, sieht er darin, dass er niemals Speichelfluss beobachten konnte, sowie

darin, dass der Schweissausbruch örtlich beschränkt blieb.

Abgesehen davon, dass diese Ansicht Mollière's, nach der also die Substanz, nachdem sie durch die Hornschicht gedrungen, liegen bleiben und keine weitere Resorption erfahren soll, der von Winternitz und Du Mesnil aufgestellten Behauptung, „die Hornschicht ist das einzige der Resorption im Wege stehende Moment" widerspricht, ist seine Folgerung auch durchaus nicht zwingend. Die Pilokarpinlösung kann ja bis an die Sekretionsnerven in relativ konzentrierten Mengen d. h. in Mengen, die zur Aeusserung einer lokalen Wirkung auf die Nervenendigungen genügen, vordringen, aber resorbiert und durch den Säftestrom im ganzen Körper verteilt so verdünnt sein, dass keine Allgemeinwirkung mehr zu stande kommt.

Die eigentlich widersinnige Vermehrung der Diurese erklärt Mollière folgendermassen: „la pilocarpine au contact de la peau peut donner lieu à une réflexe médullaire amenant la vasodilatation du reine" und führt als Beweis hierfür den Krankheitsfall eines kleinen Kindes an, das an einer infektiösen (Scarlatina) Nephritis litt und bei dem seit zwei Tagen Anurie bestand: „La sécrétion redevint normale à la suite d'une simple friction à la vaseline avec application d'ouate sur la région rénale. Plus tard la pilocarpine compléta ce résultat et la guérison fut définitive."

Für die Annahme eines solchen reflektorischen Vorganges, wie er sich nach Mollière abspielt, fehlt jeder auf physiologischen Untersuchungen beruhende Beweis. Der angeführte Fall aber scheint mir eher das Gegenteil von dem zu lehren, was er sollte.

Die Wirkung trat ja vor der Anwendung des Pilokarpin nur infolge bezw. nach der Vaselineinreibung ein und es wäre also das Wiedereinsetzen der Harnsekretion höchstens als Folge dieser mechanischen Reizung aufzufassen, wenn man ihr überhaupt einen Einfluss auf die Aenderung des Krankheitsbildes zuschreiben darf.

Mollière's Ansicht, die ich oben schon besprochen habe, dass keine Resorption, sondern nur ein Vordringen der Substanz bis zu den Drüsennervenendigungen stattfinde, beruht übrigens auf den Versuchen mehrerer anderer französischer Aerzte, Straus und Aubert.

Nach Straus[1]) erzeugt Pilocarpinum nitricum (0,01—0,02), subkutan injiziert, vor Eintritt des Speichelflusses und des allgemeinen Schweisses lokale Hidrose am Ort der Einspritzung zuerst im Umkreise derselben, dann konzentrisch gegen die Mitte der durch die Einspritzung gebildeten Ampulle fortschreitend. Bei kleineren Dosen (0,004) tritt dieser örtlich beschränkte Schweiss als einzige Pilokarpinwirkung auf. Atropin unterbricht bei Individuen, welche im vollen Pilokarpinschweisse sich befinden, an dem Orte, wo es injiziert wird, sofort oder in wenigen Minuten die Schweissabsonderung; bei Menschen schon zu $^1/_{1000}$, bei Katzen zu weniger als $^1/_{100}$ mgr.

Diese Resultate haben gegenüber den Untersuchungen von Winternitz und Du Mesnil nichts Auffallendes und sind nur eine volle Bestätigung der

[1]) Straus, Physiologie des sneurs locales, action et antagonismes locaux des injections hypodermiques de pilocarpine et d' atropine. Acad. des sciences, 7. juillet 1879.

bestehenden Anschauungen über den Angriffspunkt des Pilokarpins. Denn wenn, wie es bei den subkutanen Injektionen der Fall ist, das Pilokarpin bei seinem Eindringen in den Körper gleich den peripheren Endigungen der Sekretionsnerven begegnet, muss es doch dort, also lokal, zuerst seine Wirkung ausüben, während es auf die entfernteren Teile des Organismus erst später nach erfolgter Resorption wirken wird. Injiziert man es ferner in sehr verdünnter Lösung, so kann die Dosis zur Erregung der wenigen peripheren Nervenendigungen, mit denen es gleich bei seinem Eintreten in den Körper in Berührung kommt, vielleicht noch genügen, ohne dass sie doch nach ihrer durch den Säftestrom erfolgenden Verteilung im ganzen Organismus noch zur Aeusserung einer Allgemeinwirkung hinreichend konzentriert zu sein braucht.

Haben also die Mitteilungen von Straus für uns nichts Auffallendes, so scheint es sich mit den Experimenten Auberts ganz anders zu verhalten.

Aubert (Lyon médical, Jahrgang 1883, Heft 49) legt auf die intakte Haut einen mit einer wässerigen Lösung von Pilokarpin getränkten Wattebausch und lässt ihn mehrere Stunden liegen; mit dem „papier réactif“ weist er dann ein rein lokales Auftreten von Schweiss nach. Umgekehrt bleibt bei einer Versuchsperson, der ein Atropinbausch für längere oder kürzere Zeit aufgelegt war, nachdem sie dann z. B. durch Laufen in Schweiss geraten, die betreffende Stelle der Haut trocken.

Bei früheren Versuchen mit Pilokarpineinreibungen hat er ebenfalls lokalen Schweissausbruch beobachtet (Séance de la Rochelle 1881, 1882).

Aubert erklärt seine Resultate mit einem Hinweis auf die histologischen Verhältnisse der Haut.

Eine in Wasser gelöste Substanz dringt in die Epidermis ein, findet aber bei ihrem Vordringen in den einzelnen Schichten derselben Widerstände; nur sehr geringe Mengen gelangen infolgedessen in das Stratum germinativum, wo sie liegen bleiben und auf die dort sich befindenden Nervenendigungen einwirken. Da die Gefäss- und Lymphbahnen nur bis in die Papillen des Corium vordringen, kann also die Substanz in den Säftestrom des Körpers gar nicht eintreten, und die Wirkung bleibt örtlich beschränkt. Aubert denkt sich das Eindringen der Substanz in die Epidermis auf zwei Wegen, die unter Umständen auch nebeneinander benutzt werden.

Bei Einreibungen dringt die Lösung durch die Hautdefekte ein, welche durch Zerrung der feinen Hauthärchen zu Stande kommen; das Vordringen bis zu den Nervenendigungen im Stratum germinativum bedarf dabei nur einer kurzen Zeit von wenigen Minuten.

Bleibt die Haut aber intakt, so findet ein allmähliches Einsaugen in die Epidermis statt, das sehr langsam vor sich geht, so dass 1—3 Stunden und darüber erforderlich sind. Ob dieser letztere Akt nun nur von den Drüsenporen, die ein zu diesem Zwecke vielleicht geeigneteres Epithel besitzen, ausgeht oder diffus an der ganzen Oberfläche der mit der Lösung sich in Kontakt befindenden Hautstelle, lässt er dahin gestellt.

Die Versuche von Winternitz und Du Mesnil haben ergeben, dass ein Eindringen von eingeriebenen

Substanzen stets stattfindet, allerdings in sehr geringen Mengen; ein allmähliches Eingesaugtwerden von wässerigen Lösungen haben sie, wenn eine Lösung des der Haut auflagernden Fettes nicht vorausgegangen ist oder die zu resorbierende Substanz keine keratolytische oder überhaupt Epidermis zerstörende Eigenschaften besitzt, jedoch nicht beobachten können. Immerhin räumen sie ein, dass dies doch wohl in ganz geringen Mengen, die sich eben nicht mehr nachweisen lassen, der Fall ist.

Zur Prüfung der Mitteilungen Auberts bediente ich mich zunächst des Tierexperimentes und wählte aus erklärlichen Gründen zu diesem Zwecke Katzen.

Versuch I.

Einer Katze (A) legte ich auf die rechte Hinterpfote einen mit ca. 7 ccm einer wässerigen Atropinlösung (0,001 auf 10) getränkten Wattebausch, nachdem die Pfote zuvor gereinigt und mit Chloroform kurze Zeit abgerieben war. Den Wattebausch umhüllte ich zum Schutze vor Verdunstung und Austrocknung mit Guttapercha und liess ihn eine halbe Stunde lang liegen. Bald zeigte sich Pupillenerweiterung ad maximum. Auf eine Injektion von 0,01 Pilokarpin erfolgte weder Speichelfluss noch Schweisssekretion. Erst als in Pausen von 15, 10 und 5 Minuten die Injektion der gleichen Dosis wiederholt worden war, trat wenig Speichelfluss ein, der sich nach zwei weiteren, in Pausen von 5 Minuten wiederholten, Injektionen verstärkte; Schweiss trat an keiner Pfote auf. Als ich am folgenden Tage 0,02 gr Pilokarpin derselben Katze injizierte, trat nach wenigen Minuten allerdings nicht sehr intensiver Speichelfluss auf.

Versuch II.

Bei der Katze B verfuhr ich in ähnlicher Weise wie im vorigen Versuch und kam zu dem folgenden Resultat: Vier Injektionen von 0,01 Pilokarpin, die in Abständen von 15, 10 und 10 Minuten in die rechte Vorderpfote gemacht wurden, vermochten die Wirkung eines nach vorausgegangener Chloroformapplikation auf die rechte Hinterpfote aufgelegten und mit 6 ccm einer wässerigen Atropinlösung (0,005 : 10) getränkten Wattebausches, der eine halbe Stunde liegen blieb, nicht aufzuheben.

Versuch III.

Der Katze A legte ich ebenfalls nach vorausgegangener Chloroformapplikation auf die rechte Hinterpfote einen Wattebausch, der mit ca. 7 ccm der Pilokarpinlösung getränkt war. Bereits nach 10 Minuten setzte ausserordentlich starker Speichelfluss ein.

Versuch IV.

Der Katze A legte ich ohne vorherige Chloroformapplikation auf eine Pfote einen mit Pilokarpin getränkten Wattebausch und liess ihn eine halbe Stunde liegen ohne jedoch irgend eine Reaktion eintreten zu sehen. Als ich dann mit dem noch ziemlich feuchten Wattebausch die betreffende Pfote 8 Minuten lang abrieb und ihn dann von neuem 10 Minuten liegen liess, konnte trotzdem eine Wirkung nicht konstatiert werden.

Versuch V.

Der Katze C legte ich, nachdem eine etwa thalergrosse Hautstelle von den Haaren befreit war, ohne vorhergehende Chloroformapplikation einen mit einer

1%igen Pilokarpinlösung getränkten Wattebausch auf. Ich liess ihn eine halbe Stunde einwirken, konnte aber nichts konstatieren.

Versuch VI.

Der Katze C ward eine etwa thalergrosse Stelle der Haut geschoren, mit Chloroform behandelt und dann dort ein Pilokarpinbausch aufgelegt. Nach 15 Minuten begann mässig starker Speichelfluss, der über eine halbe Stunde anhielt.

Versuch VII.

Den Katzen A, B, C wurden Einreibungen mit Atropinsalben in verschiedenen Koncentrationen (0,005, 0,01 und 0,1 auf 1 gr. Vaselin) 10—20 Minuten lang gemacht. Trotz Zusatzes der die Resorption begünstigenden Salicylsäure zeigten diese bei nachfolgenden Pilokarpininjektionen keinerlei Wirkung; trat doch an den Pfoten, an welchen die Einreibungen gemacht worden waren — wohl als Folge des gesetzten Hautreizes — sogar stärkere Schweissabsonderung auf, als an den übrigen Pfoten.

Versuch VIII.

Der Versuchsperson G legte ich auf die Brust einen mit 0,05 Pilokarpin in wässeriger Lösung getränkten Wattebausch auf, den ich zwei Stunden liegen liess. Von einer lokalen Schweissabsonderung war nichts zu bemerken.

Versuch IX.

Der Versuchsperson L. applicierte ich in der gleichen Weise wie im vorigen Versuch 0,05 Atropin, das ich zwei Stunden lang einwirken liess. Als die

Versuchsperson nun sich durch Turnen in heftige Transpiration versetzte, zeigte sich an der betreffenden Stelle ein Ausbleiben oder eine Abschwächung der Schweisssekretion nicht.

Versuch X.

Der Versuchsperson F rieb ich vor Auflegen des Pilokarpinbausches Chloroform ein. Nach zweistündiger Applikation war von einem lokalen Auftreten auch nur der kleinsten Schweisströpfchen nichts zu sehen.

Versuch XI.

Der Versuchsperson L legte ich nach einer Chloroformapplikation einen Atropinbausch auf. Als nach Verlauf von zwei Stunden sich die Versuchsperson durch Turnen in allgemeinen Schweiss versetzte, war an der betreffenden Stelle ein Ausbleiben der Schweisssekretion nicht zu beobachten.

Versuch XII.

Der Versuchsperson L ward auf der linken Stirnhälfte 8 Minuten lang eine 1%ige Atropinlösung energisch eingerieben und dann eine Injektion von 0,01 gr Pilokarpin gemacht. An der betreffenden Stirnhälfte trat der Schweiss eher und vielleicht noch etwas intensiver auf als an der anderen.

Aus den Versuchen I—VII geht also hervor, dass das, was Winternitz für die Kaninchenepidermis gefunden hat, auch bei Katzen gültig ist, an den Pfoten wie an der übrigen Haut.

Zu erwähnen ist nur, dass ich das die Resorption ermöglichende Chloroform nicht wie Winternitz längere Zeit einwirken liess, sondern mit demselben

die betreffende Hautstelle nur leicht abwischte, und es nicht etwa intensiv einrieb, weil dadurch die Epidermis hätte verletzt werden können.

Bei den Versuchen VIII—XII fand eine Resorption, wenigstens in hinreichender Menge, auch nach vorausgegangener Chloroformapplikation nicht statt.

Offenbar besteht also, wie Winternitz es für die Integumente der Menschen und Kaninchen fand, auch zwischen der menschlichen und der Katzenepidermis ein wesentlicher Unterschied im Resorptionsvermögen, der wohl in einer verschiedenen histologischen Beschaffenheit der Epidermis, wie sie Winternitz für die menschliche Epidermis und die der Kaninchen angibt, seinen Grund hat. Da zum Eindringen durch die menschliche Epidermis dementsprechend eine längere Applikationszeit notwendig ist, so sind meine Misserfolge darauf zurückzuführen, dass ich die Lösungen zu kurze Zeit einwirken liess.

Wegen der Giftigkeit der von mir benutzten Substanz glaubte ich jedoch von einer länger dauernden Applikation absehen zu müssen und verweise auf die Winternitz'schen Versuche.

Zum Eindringen einer einfachen wässerigen Lösung ohne vorausgehende Chloroformapplikation, wie es Aubert behauptet, bedarf es dann aber jedenfalls einer ziemlich beträchtlichen Zeit, nach Aubert 1 Stunde und darüber.

In den folgenden Versuchen liess ich demgemäss die Lösungen längere Zeit einwirken.

Versuch XIII.

Der Katze D legte ich auf die rechte Hinterpfote

einen mit einer wässerigen Lösung von Atropin getränkten Wattebausch und liess ihn 2½ Stunden liegen. Als ich dann der Katze eine Pilokarpininjektion machte, trat neben starkem Speichelfluss auf allen Pfoten Schweiss auf mit Ausnahme derjenigen, auf welcher der Atropinbausch appliciert gewesen war.

Versuch XIV.

Der Katze E legte ich auf die linke Hinterpfote einen Atropinbausch, auf die rechte Hinterpfote einen nur mit Wasser getränkten Bausch und liess beide 3 Stunden liegen. Auf eine Pilokarpininjektion hin trat an den beiden Vorderpfoten starker Schweiss auf, nicht dagegen an den beiden Hinterpfoten.

Versuch XV.

Der Katze D legte ich auf die linke Hinterpfote einen Atropinbausch, auf die linke Vorderpfote einen nur mit Wasser getränkten Wattebausch. Beide liess ich 2½ Stunden liegen und machte dann der Katze eine Pilokarpininjektion. Die Schweisssekretion blieb links, hinten und vorn, aus.

Versuch XVI.

Der Katze D legte ich rechts hinten einen mit Wasser getränkten Bausch auf. Nach 2¼ Stunden ward eine Pilokarpininjektion gemacht. An der betreffenden Pfote trat keine Spur von Schweiss auf, während die Sekretion stark an den Vorderpfoten war, mässig stark an der linken Hinterpfote.

Versuch XVII.

Der Katze D legte ich auf die linke Hinterpfote einen Atropinbausch, auf die rechte Hinterpfote einen

mit Wasser getränkten Wattebausch. Auf die nach 2 ½ Stunden gemachte Pilokarpininjektion trat an den Vorderpfoten starker Schweiss auf, während er an den Hinterpfoten ganz ausblieb.

Versuch XVIII.

Der Versuchsperson L ward auf der linken Brustseite ein Atropinbausch, auf der rechten Brustseite ein Pilokarpin- und ein nur mit Wasser getränkter Bausch aufgelegt, welche 12 Stunden liegen blieben. Bei einer dann erfolgenden Pilokarpininjektion blieb auf allen 3 Stellen die Schweisssekretion aus oder war wenigstens so minimal, dass sie nicht bemerkbar war.

Versuch XIX.

Die Versuchsperson L erhielt auf der Mitte der Brust die Auflage eines mit Wasser getränkten Bausches. Als nach 4 Stunden eine Pilokarpininjektion gemacht wurde, trat an der betreffenden Stelle zwar auch Schweiss auf, jedoch später und nicht so stark als an den übrigen Hautpartieen der Brust.

Versuch XX.

Der Versuchsperson L ward ein den oberen Teil der rechten Brust einnehmender Atropinbausch und auf den unteren Teil der Brust ein mit Wasser getränkter Wattebausch aufgelegt. Als nach einer vier Stunden später erfolgenden Pilokarpininjektion allgemeiner Schweiss eintrat, blieb die Sekretion auf der rechten Brustseite entweder ganz aus oder war jedenfalls im Verhältnis zur anderen Brusthälfte sehr abgeschwächt und kaum bemerkbar.

Aus den Versuchen XIII—XX ersehen wir, dass

während längerer Zeit der Haut aufliegende mit wässeriger Atropinlösung oder nur mit Wasser getränkte Wattebäusche auf die Sekretion der Schweissdrüsen einen hemmenden Einfluss ausüben.

Da sowohl Atropinlösungen wie einfaches Wasser und sogar Pilokarpinlösungen (Versuch XVIII) den gleichen Erfolg erzielten, dürfte ein Eindringen der betreffenden Substanzen aus den wässerigen Lösungen in die Haut in Mengen, welche zur Entfaltung der Wirkung hinreichen, auszuschliessen sein.

Aubert's Beobachtungen müssen daher offenbar auf Irrtümern beruhen; wie ich vermute, sind sie durch das von ihm zur Konstatierung seiner Resultate benutzte „papier sensible“ [1]) veranlasst.

Man ist bei Anwendung desselben, wie ich mich selbst überzeugt habe, so vielen Täuschungen unterworfen, dass die durch dasselbe gewonnenen Resultate nur mit grösster Vorsicht aufzunehmen und den beschriebenen Versuchen gegenüber wohl nicht als ausschlaggebend anzusehen sind.

Das „papier sensible“ ist nämlich ein mit einer Lösung von Kobaltchlorür getränktes Papier. Seine Verwendbarkeit beruht auf dem Umschlag der blauen Farbe des wasserfreien Salzes bei Aufnahme des Krystallwassers (6 H^2O) in Rot.

Je verdünnter die zum Tränken verwandte Lösung ist, um so weniger Wasser ist zur Krystallisation,

[1]) Ein vielfach in der Botanik zum Nachweis von Wasserdampf verwandtes Reagens; s. Stahl, Einige Versuche über Transpiration und Assimilation. Bot. Zeitung 1894. S. Schellenberg, Beiträge zur Kenntnis von Bau und Funktion der Spaltöffnungen. Bot. Zeitung 1896.

also zum Herbeiführen des Farbenumschlages nötig, ein um so feineres Reagens besitzen wir.

In unserem Falle bedürfen wir eines äusserst feinen Reagens, denn es soll uns von einer fürs Auge nicht mehr sichtbaren Abschwächung oder Verstärkung der Wasserverdunstung durch die Haut Kunde geben.

Je feiner aber das Reagens ist, um so mehr ist es auch den geringsten Schwankungen im Feuchtigkeitsgehalt der umgebenden Luft unterworfen. Lassen sich diese nicht vollkommen ausschliessen, so muss die Klarheit des zu erzielenden Resultats verdunkelt werden und die Verwendung eines solchen Reagens zu zahllosen Fehlern führen.

In diesem Sinne glaube ich die Resultate Auberts beurteilen zu müssen, zumal ja auch der Versuch XII, den ich übrigens auch wiederholt habe, Aubert's diesbezügliche Mitteilung, dass bei Einreibungen die gelöste Substanz zum Vordringen bis zu den Nervenendigungen nur einer Zeit von wenigen Minuten bedürfe, in durchschlagender Weise widerlegte.

Wie ist nun aber die Hemmung der Schweisssekretion, wenn sie nicht auf Kosten des resorbierten Atropins gesetzt werden darf, zu erklären?

Zwei Theorieen lassen sich aufstellen:

1. Die Erscheinung ist die Folge eines mechanischen Verschlusses der kapillaren Oeffnungen der Haut.

Das längere Zeit mit dem Epithel der Haut in Berührung stehende Wasser bringt dieses nämlich zur Quellung, führt mechanisch einen Verschluss der inter-

cellulären Spalten herbei und hindert so den Austritt des Wasserdampfes.

2. Es kann sich um eine Ermüdungserscheinung handeln.

Durch die Erhöhung der Aussentemperatur infolge der Watteeinwicklung werden auf reflektorischem Wege die Sekrektionsnerven erregt, wodurch eine Verstärkung der Wasserverdunstung durch die Haut hervorgerufen wird. Wird dies längere Zeit fortgesetzt, so muss es naturgemäss zur Erschöpfung der Drüsen, also später zu einem vollständigen Stillstand oder wenigstens zu einer Abschwächung der Wasserverdunstung durch die Haut führen.

Ist die erste Theorie richtig, so muss, wenn es gelingt, die Quellung infolge des feuchten Wattebausches zu verhindern, auf eine nachfolgende Pilokarpininjektion hin Schweiss auftreten.

Die Quellung kann durch Salzzusatz zu der zum Tränken der Bäusche verwandten Lösung oder dadurch verhindert werden, dass durch Auftragen einer Fettschicht auf die Epidermis vor Auflegen des Bausches ein Benetzen überhaupt vermieden wird.

Demgemäss stellte ich folgende Versuche an:

Versuch I.

Einer Katze fixierte ich auf der rechten Vorderpfote $2^1/_4$ Stunden lang einen mit einer wässerigen Lösung von schwefelsaurem Natrium (16 auf 100) getränkten Wattebausch. Auf eine nachfolgende Pilokarpininjektion hin trat an allen Pfoten mit Ausnahme der rechten Vorderpfote Schweiss auf.

Versuch II.

Wie im vorigen Versuche wurde nach 1¼stündiger Applikation verfahren; das Resultat war das gleiche.

Versuch III.

Sämtliche Pfoten einer Katze wurden mit einer Schicht von Vaselin überzogen und auf der rechten Vorder- und Hinterpfote mit Wasser getränkte Bäusche darüber gelegt, die 1½ Stunden liegen blieben. Eine danach gemachte Pilokarpininjektion erzielte nur auf der linken Vorder- und Hinterpfote Schweissausbruch.

Ein Verschluss der kapillaren Oeffnungen der Haut infolge Quellung der Epidermis kann also nicht die Ursache der Hemmung der Schweisssekretion sein.

Ist nach der zweiten Theorie der Grund der Erscheinung in der Erhöhung der Aussentemperatur während des Aufliegens der Bäusche und in einer Ermüdung der Drüsen zu suchen, so muss ein einfacher, nicht mit Wasser getränkter Bausch ebenfalls Hemmung der Schweisssekretion bedingen.

Ich sah mich deshalb zu folgenden Versuchen veranlasst:

Versuch IV.

Einer Katze legte ich auf die rechte Vorder- und Hinterpfote Wattebäusche auf und liess sie 1½ Stunden liegen. Als dann eine Pilokarpininjektion gemacht wurde, trat links starker Schweiss auf, während rechts Schweisströpfchen kaum zu bemerken waren.

Versuch V.

Einer Katze wurde auf die rechte Vorderpfote ein trockener, auf die rechte Hinterpfote ein mit

Wasser getränkter Bausch aufgelegt. Nachdem diese 1 3/4 Stunden liegen geblieben waren, erhielt die Katze eine Injektion von 0,01 Pilokarpin. Links vorn und hinten trat starker Schweiss auf, während die rechte Hinterpfote trocken blieb und die rechte Vorderpfote nur mässig feucht erschien.

Versuch VI.

Bei einer Katze, welcher rechterseits auf die Pfoten trockene Wattebäusche aufgelegt waren, zeigte sich auf eine 1 3/4 Stunden später gemachte Pilokarpininjektion hin im Gegensatz zu dem links auftretenden profusen Schweissausbruch rechts eine nur mässig starke und auch später als links einsetzende Schweisssekretion.

Versuch VII.

Bei einer Katze wurden an der linken Vorder- und Hinterpfote trockene Wattebäusche auf den unbehaarten Teil und mit Watte getränkte Bäusche an der Uebergangsstelle zum behaarten Teile der Pfoten manschettenartig befestigt; das Ganze bedeckte wie in den früheren Versuchen eine Guttaperchahülle. Nach 1 3/4 Stunden bekam die Katze 0,01 Pilokarpin injiziert. Rechts trat sehr starker Schweiss auf, links dagegen waren nur sehr vereinzelte, äusserst feine Schweisströpfchen zu erkennen.

Versuch VIII.

Wie Versuch VII.

Es handelt sich nach diesen Versuchen also offenbar um eine Ermüdungserscheinung.

Dass nach der Applikation von trockenen Bäuschen

die Schweisssekretion auf Pilokarpininjektion hin nicht ganz ausblieb, wie wir es bei Anwendung von feuchten Bäuschen sahen, ist mit der ja auch theoretisch leicht verständlichen Erfahrungsthatsache zu erklären, nach welcher feuchte Wärme in weit höherem Maasse die Schweisssekretion anzuregen vermag als trockene. Da nun bei Applikation von nassen Bäuschen die Schweisssekretion eine viel profusere ist, als wenn nur trockene Wärme einwirkt, so müssen natürlich die Erschöpfungserscheinungen im ersteren Falle viel ausgeprägter sein.

Sehr schön bestätigen dies gerade die beiden letzten Versuche. Es ist hier um die betreffenden Körperteile eine mit Wasserdampf gesättigte Kammer hergestellt, so dass also die Schweissdrüsen der Pfoten unter dem Einflusse von feuchter Wärme stehen, ohne dass doch das Wasser direkt mit der Epidermis in Berührung kommt.

Auf Grund aller dieser Versuche, welche die Experimente von Du Mesnil und Winternitz voll und ganz bestätigen, kann ich mich der Ansicht des Herrn Molliè re betreffs der Wirksamkeit einer perkutanen Pilokarpinbehandlung bei Nephritiden nicht anschliessen und muss seine günstigen therapeutischen Erfolge einzig und allein der andauernden Schwitzkur zuschreiben, welche er neben den üblichen diätetischen Massnahmen während längerer Zeit aufs strengste bei seinen Patienten durchführen liess.

Zum Schlusse sei es mir noch gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Tappeiner, welcher mir die Anregung zu der vorstehenden Arbeit gab, für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung derselben, sowie für die gütige Uebernahme des Referates meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

Herrn Privatdozent Dr. Sittmann, ersten Assistenten an der hiesigen medizinischen Klinik, der mir in zuvorkommendster Weise einen grossen Teil der zu den Versuchen verwandten Patienten zur Verfügung stellte, schulde ich ebenfalls Dank.